

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/003003

International filing date: 22 March 2005 (22.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 015 025.7
Filing date: 26 March 2004 (26.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP05/3003

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:** 10 2004 015 025.7**Anmeldetag:** 26. März 2004**Anmelder/Inhaber:** Clariant GmbH, 65929 Frankfurt/DE**Bezeichnung:** Basische Aluminiumhalogenid-Komplexe**IPC:** C 07 F, C 07 C, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 9. Dezember 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Agurks", is placed next to the typed title of the document.

Beschreibung

Basische Aluminiumhalogenid-Komplexe

Basische Aluminiumhalogenide in Form von Chloriden finden in kosmetischen Zubereitungen wie Antitranspirantien oder Adstringentien als Wirkstoff Verwendung. Das weit besser wirkende Aluminiumchlorid-Hexahydrat scheidet für diese Anwendung wegen seiner Hautreizenden Wirkung aus. Es wird für therapeutische Zwecke bei Vorliegen einer Hyperhidrosis (Schwitzkrankheit) eingesetzt. Der Unterschied zwischen den genannten Aluminiumchloriden besteht darin, dass die basischen Salze oligomere und polymere Aluminium-Spezies bilden (vgl. S.Schönherr, H. Görz, D. Müller und W. Gessner; in Z.anorg.allg.Chem. 476, 188-194 (1991)), die eine reduzierte Wirksamkeit in Antitranspirantien zeigen.

Seit vielen Jahren wird deshalb versucht, die Wirksamkeit der basischen Aluminiumchloride unter Beibehaltung der guten Hautverträglichkeit zu steigern. In den Patenten EP 0 308 937; EP 0 183 171; US 4 359 456; EP 0 191 628 werden basische Aluminiumhalogenide, bevorzugt Chloride, beschrieben, die einer Wärmebehandlung unterzogen werden. Die erhaltenen Lösungen wurden per Gelpermeationschromatographie (GPC) hinsichtlich ihrer Polymerverteilung untersucht. Die wärmebehandelten Proben zeigen einen Abbau polymerer Spezies und somit eine gesteigerte Wirksamkeit in Antitranspirantien. Es ist aber auch aus der Literatur bekannt, dass es sich bei den Verteilungen der verschiedenen polymeren Species um reversible Gleichgewichte handelt; und deshalb in protischen Lösungsmitteln die Aktivierung mit der Zeit verloren geht.

Als weiterer Weg wirksamere Antitranspirantwirkstoffe darzustellen, ist der Einsatz von gemischten Verbindungen beschrieben, die aus Kombinationen von basischen Aluminiumhalogeniden (bevorzugt Chloriden), Zirkoniumsalzen und Glycin bestehen. Verschiedene Herstellmethoden sind in US 4 871 525; US 4 775 528 und DE 25 37 359 zu finden.

Eine weitere Steigerung der Wirksamkeit der Zirkonium-Aluminium-Mischsalze wird in EP 0 653 203; WO 02/34223; WO 0234223; EP 0 455 489 und EP 0 444 564 beschrieben. Nachteil der Zirkonium-Aluminiumsalze ist allerdings der hohe Preis für die erhältlichen Zirkonium-Rohstoffe.

EP 1 364 651 beschreibt die Verwendung einer Mischung von basischem Aluminiumhydrat und dreiwertigen Aluminium-Salzen, die organische Liganden enthalten, zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, die eine hautentquellende Wirkung haben. Eine Verwendung als Antitranspirantwirkstoff ist dort weder vorbeschrieben, noch lässt sich für den Fachmann aus dieser Schrift eine solche Antitranspirant-Wirkung herleiten. In CTFA database ist das Na–Salz eines Komplexes aus Milchsäure und Aluminiumchlorhydrat (Choracel) und dessen Wirkung als kosmetisches Adstringens bekannt. Bei diesem Produkt handelt es sich aber nicht um einen echten Aluminium-Milchsäure–Komplex sondern um eine Mischung aus Aluminiumchlorhydrat und Milchsäure. Weitere Komplexe aus Aluminiumsalzen, eventuell Zirkoniumsalzen, und Hydroxysäuren sind in US 3 542 919, US 3 553 316 und US 3 991 176 beschrieben. Bei der Herstellung dieser Produkte wird aber die Hydroxysäure zum fertigen Aluminiumsalz gegeben, nicht aber wie bei der vorliegenden Erfindung bereits bei der Herstellung des Aluminiumsalzes. Infolge dessen kann die Zugabe der Hydroxysäure bei diesem Stand der Technik keinen Einfluss haben auf die Verteilung der polymeren Anteile.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, die Wirksamkeit basischer Aluminiumchloride als Antitranspirant-Wirkstoff durch verminderte Ausbildung von polymeren Aluminium-Strukturen zu verbessern. Diese Aufgabe wurde gelöst durch den Einbau von organischen Säuren als Komplexliganden in die basischen Aluminiumhalogenide.

Gegenstand der Erfindung sind basische Aluminiumhalogenid-Komplexe, erhalten durch Reaktion von Aluminiummetall mit Halogenwasserstoffsäure und einer organischen Säure, wobei man entweder das Aluminiummetall in einem Gemisch aus Halogenwasserstoffsäure und organischer Säure auflöst oder das Aluminiummetall zuerst in der Halogenwasserstoffsäure auflöst und anschließend die organische Säure zugibt.

Hierbei ist die erste Variante, d.h. die Auflösung des Aluminiummetalls in dem Gemisch aus Halogenwasserstoffsäure und organischer Säure, bevorzugt.

Als Halogenwasserstoffsäure kommt HBr, insbesondere aber HCl in Form ihrer wässrigen Lösung in Frage. Die Konzentration der Halogenwasserstoffsäure beträgt vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 5 Gew.-%.

Als organische Säuren kommen insbesondere solche in Frage, die 1 bis 5 C-Atome enthalten. Diese organischen Säuren können Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren darstellen, aber auch Aminocarbonsäuren oder Hydroxycarbonsäuren kommen in Frage, wobei die letzteren bevorzugt sind. Beispiele für solche Säuren sind Glykolsäure, Milchsäure, Tartronsäure, Weinsäure, Äpfelsäure und Glycin.

Das Verhältnis von Halogenwasserstoffsäure zu organischer Säure kann zwischen 10 bis 90 Mol-% für jede der beiden Säuren liegen. Bevorzugt ist eine Mischung aus 20 bis 50 Mol-% Halogenwasserstoffsäure und 50 bis 80 Mol-% organische Säure. Die Konzentration der Halogenwasserstoffsäure ist dabei wie oben angegeben.

In dieser Säuremischung wird dann das Aluminiummetall gelöst. Das Aluminiummetall kann dabei in Form von Pulver, Gries, Granulat oder als Barren vorliegen. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen von 20 bis 100°C vorzugsweise bei 50 bis 100°C. Die Reaktion läuft solange, bis sich in der Reaktionslösung das gewünschte Atomverhältnis von Al zu Halogen bzw. zum Anion der organischen Säure eingestellt hat.

Die so erhaltene wässrige Lösung des basischen Aluminiumhalogenids kann unmittelbar als Antitranspirant Wirkstoff eingesetzt werden. Um bestimmte Ligandenverhältnisse in dem Komplex einzustellen, kann man aber nach der Reaktion zwischen Aluminiummetall und dem Säuregemisch noch zusätzlich Halogenwasserstoffsäure und/oder organische Säure zugeben.

Weiterhin ist es vorteilhaft, die wässrige Lösung des basischen Aluminium-Komplexes durch Zugabe einer Puffersubstanz auf einen pH-Wert von ca. 4 bis 5 einzustellen. Als Puffersubstanz kommen insbesondere α -Aminosäuren, beispielsweise Glycin in Frage.

Die so erhaltenen wässrigen Lösungen der basischen Aluminium-Komplexe zeichnen sich dadurch aus, dass die Anteile an Al-Polymer deutlich reduziert sind, während gleichzeitig der Anteil der Al-Monomere und Al-Oligomere ansteigt. Diese Lösungen können direkt als Antitranspirant-Wirkstoff weiterverarbeitet werden. Man kann jedoch diese erfindungsgemäßen basischen Aluminium-Komplexe auch mit anderen üblichen Antitranspirant-Wirkstoffen vermischen, beispielsweise mit Al-Zirkonium-Glycin-chlorokomplexen oder anderen Metallkomplexen, die Zr, Hf, Ti oder Sn enthalten. Auch bei dieser Variante kann es vorteilhaft sein, eine Puffersubstanz, beispielsweise eine Aminosäure wie Glycin zuzugeben, um einen pH-Wert von 4 - 5 einzustellen.

Beispiele

Beispiel 1

In einem kolonnenartigen Gefäß von 60 cm Länge und 9 cm Durchmesser mit Mantelheizung und aufgesetztem Kühler wurden ca. 2,5 kg Aluminiumstücke in Form von kleinen Barren mit jeweils ca. 11 g Gewicht vorgelegt und mit verdünnter Salzsäure abgebeizt. Anschließend wurde ein 1:1-Gemisch von Salzsäure und Glykolsäure eingefüllt. Nach Einfüllen der Lösung und Aufheizen auf ca. 100°C wurde das Aluminiummetall unter Wasserstoffentwicklung angegriffen. Das Fortschreiten der Reaktion wird durch Bestimmung des Aluminium- und Chloridgehalts der Lösung beobachtet. Bei einem Atomverhältnis Aluminium : Chlor von 3,3 zu 1 wurde die Reaktion durch Ablassen der Lösung abgebrochen. Der so erhaltene Aluminiumkomplex wurde für die in Beispiel 3 und 6 beschriebenen Wirkstoffe verwendet.

Beispiel 2

In einem kolonnenartigen Gefäß von 60 cm Länge und 9 cm Durchmesser mit Mantelheizung und aufgesetztem Kühler wurden ca. 2,5 kg Aluminiumstücke in Form von kleinen Barren mit jeweils ca. 11 g Gewicht vorgelegt und mit verdünnter Salzsäure abgebeizt. Anschließend wurde ein 1:1-Gemisch von Salzsäure und Milchsäure eingefüllt. Nach Einfüllen der Lösung und Aufheizen auf ca. 100°C wurde das Aluminiummetall unter Wasserstoffentwicklung angegriffen. Das Fortschreiten der Reaktion wurde durch Bestimmung des Aluminium- und Chloridgehalts der Lösung

beobachtet. Bei einem Atomverhältnis Aluminium : Chlor von 3,3 zu 1 wurde die Reaktion durch Ablassen der Lösung abgebrochen. Der so erhaltene Aluminiumkomplex wurde für die in Beispiel 4, 5 und 7 beschriebenen Wirkstoffe verwendet.

Beispiel 3

Der in Beispiel 1 hergestellte Aluminiumkomplex wurde mit Salzsäure, Wasser und Glycin gemischt, um die in Tabelle 1 angegebene Zusammensetzung zu erhalten.

Tabelle 1

Anteil	Wirkstoff 1
Aluminium %(w/w)	8,00
Chlor %(w/w)	3,27
Glykolat %(w/w)	6,94
Glycin	7,02

Beispiel 4

Der in Beispiel 2 hergestellte Aluminiumkomplex wurde mit Salzsäure und Wasser gemischt, um die in Tabelle 2 angegebene Zusammensetzung zu erhalten.

Tabelle 2

Anteil	Wirkstoff 2
Aluminium %(w/w)	8,00
Chlor %(w/w)	3,33
Lactat %(w/w)	8,37
Glycin	-

Beispiel 5

Der in Beispiel 2 hergestellte Aluminiumkomplex wurde mit Salzsäure, Wasser und Lactat gemischt, um die in Tabelle 3 angegebene Zusammensetzung zu erhalten.

Tabelle 3

Anteil	Wirkstoff 3
Aluminium % (w/w)	8,00
Chlor % (w/w)	3,27
Lactat % (w/w)	8,21
Glycin	7,00

Die drei in den Beispielen beschriebenen Komplexe wurden mit Hilfe von GPC-Messungen hinsichtlich ihrer Molekulargewichtsverteilung untersucht. Als Trennsäule kam ein RP1-System zum Einsatz. Als Eluent fand $\text{HNO}_3/\text{Wasser}$ Anwendung, wobei die Änderung des Brechungsindex detektiert wurde.

Referenzsubstanz ist handelsübliches basisches Aluminiumchlorid und Aluminiumchlorid-Hexahydrat.

Basisches Aluminiumchlorid zeigt vier markante Peaks mit einem Maximum bei:

Tabelle 4

Peak	Retentionszeit
1	5,3 min
2	6,1 min
3	6,7 min
4	7,6 min

Das monomere Aluminiumchlorid-Hexahydrat zeigt im Chromatogramm nur einen Peak bei 8,1 min. Polymere Aluminium-Spezies bewegen sich also im Ausschlussvolumen der Trennsäule und werden deshalb zuerst eluiert und detektiert. Zur Charakterisierung der neuen Wirkstoffe wurden nun die Flächeninhalte der Peaks 1-4 verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt:

Tabelle 5

	Basisches Aluminium-chlorid	Aluminium-chlorid-Hexahydrat	Wirkstoff 1 erfundungs-gemäß	Wirkstoff 2 erfundungs-gemäß	Wirkstoff 3 erfundungs-gemäß	
Peak 1 0 - 5,7 min	36,9 %	0	4,7 %	2,2 %	2,2 %	Al-Polymer Hohes MW
Peak 2 5,7 - 6,5 min	40,7 %	0	30,6 %	32,7 %	31,5 %	Al-Polymer Mittleres MW
Peak 3 6,5 - 7,2 min	10,5 %	0	30,3	32,3 %	32,5 %	Al-Oligomer
Peak 4 7,2 - 8,1 min	8,1 %	35 %	31,7 %	30,8 %	31,7 %	Al-Monomer

Aus der Tabelle geht klar hervor, dass bei den neuen Wirkstoffen die Anteile an Al-Polymer mit hohem und mittleren Molekulargewicht deutlich reduziert sind und gleichzeitig die Anteile an Al-Monomer und Al-Oligomer stark zunehmen. Die Peakmaxima zeigen parallel dazu eine Verschiebung zu geringeren Molekulargewichten.

Tabelle 6

Peakmaximum	Basisches Aluminiumchlorid	Aluminiumchlorid-Hexahydrat	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Wirkstoff 3
Maximum 1	5,27 min	0	6,53 min	6,35 min	6,35 min
Maximum 2	6,11 min	0	6,95 min	6,88 min	6,88 min
Maximum 3	6,68 min	0	7,20 min	7,05 min	7,05 min
Maximum 4	7,57 min	8,17 min	7,73 min	7,73 min	7,73 min

Beispiel 6

Der in Beispiel 1 beschriebene neue Aluminiumkomplex wurde zusammen mit Zirkoniumsalz zu einer Antitranspirant wirkenden Mischung weiterverarbeitet.

Tabelle 7: Zirkonium-Al-Komplex

Anteil	Menge
Neuer Al-Komplex aus Beispiel 1	14,6 g
basisches Zirkoniumcarbonat	4,3 g
Salzsäure	1,6 g
Glycin	1,1 g

Zuerst wurde das basische Zirkoniumcarbonat in Salzsäure gelöst, Glycin zugesetzt und die so erhaltene Mischung unter Rühren zu dem neuen Antitranspirant wirkenden Al-komplex aus Beispiel 1 zugegeben.

Die erhaltene Wirkstoffkombination wurde mit Hilfe der GPC hinsichtlich ihrer Molekulargewichtsverteilung untersucht. Als Trennsäule kam ein RP1-System zum Einsatz. Als Eluent findet HNO₃/Wasser Anwendung, wobei die Änderung des Brechungsindex detektiert wurde. Als Referenz dient handelsübliches Zirkonium-Aluminium-Glycin-Tetrachlorhydrat.

Tabelle 8: Wirkstoff 1 mit Zirkonium kombiniert

	ZAG	Zr-Al-Komplex aus Bsp. 6	
Peak 1 0 - 5,7 min	19,5 %	12,0 %	Al-Polymer Hohes MW
Peak 2 5,7 - 6,5 min	40,5 %	52,0 %	Al-Polymer Mittleres MW
Peak 3 6,5 - 7,2 min	2,9 %	12,4	Al-Oligomer
Peak 4 7,2 - 8,1 min	10,5 %	19,3 %	Al-Monomer

Tabelle 8 zeigt, dass der neue Wirkstoffkomplex mit den erfundungsgemäßen Komplexliganden reduzierte Anteile an hohem Polymer zeigt, während Al-Oligomer und Monomer-Spezies deutlich zunehmen.

Beispiel 7

Der in Beispiel 2 beschriebene neue Aluminiumkomplex wurde zusammen mit Zirkoniumsalz zu einer Antitranspirant wirkenden Mischung weiterverarbeitet.

Tabelle 9: Zirkonium-Al-Komplex

Anteil	Menge
Neuer Al-Komplex aus Beispiel 2	13,6 g
basisches Zirkoniumcarbonat	4,3 g
Salzsäure	1,8 g
Glycin	1,1 g

Zuerst wurde das basische Zirkoniumcarbonat in Salzsäure gelöst, Glycin zugesetzt und die so erhaltene Mischung unter Rühren zu dem neuen Antitranspirant wirkenden Al-komplex aus Beispiel 1 zugegeben.

Die erhaltene Wirkstoffkombination wurde mit Hilfe der GPC hinsichtlich ihrer Molekulargewichtsverteilung untersucht. Als Trennsäule kam ein RP1-System zum Einsatz. Als Eluent fand HNO₃/Wasser Anwendung, wobei die Änderung des Brechungsindex detektiert wurde. Als Referenz diente handelsübliches Zirkonium-Aluminium-Glycin-Tetrachlorhydrat.

Tabelle 10: Wirkstoff 2 mit Zirkonium kombiniert

	ZAG	Zr-Al-Komplex aus Bsp. 7	
Peak 1 0 - 5,7 min	19,5 %	4,4 %	Al-Polymer Hohes MW
Peak 2 5,7 - 6,5 min	40,5 %	43,6 %	Al-Polymer Mittleres MW
Peak 3 6,5 - 7,2 min	2,9 %	21,7	Al-Oligomer
Peak 4 7,2 - 8,1 min	10,5 %	24,6 %	Al-Monomer

Tabelle 10 zeigt, dass der neue Wirkstoffkomplex mit den erfindungsgemäßen Komplexliganden reduzierte Anteile an hohem Polymer zeigt, während Al-Oligomer und Monomer-Spezies deutlich zunehmen.

Patentansprüche

1. Basische Aluminiumhalogenid-Komplexe, erhalten durch Reaktion von Aluminiummetall mit Halogenwasserstoffsäure und einer organischen Säure, wobei man entweder das Aluminiummetall in einem Gemisch aus Halogenwasserstoffsäure und organischen Säure auflöst oder das Aluminiummetall zuerst in der Halogenwasserstoffsäure auflöst und anschließend die organische Säure zugibt.
2. Basische Aluminiumhalogenid-Komplexe nach Anspruch 1, erhalten durch Reaktion mit Salzsäure als Halogenwasserstoffsäure.
3. Basische Aluminiumhalogenid-Komplexe nach Anspruch 1, erhalten durch Reaktion mit einer Hydroxycarbonsäure als organische Säure.
4. Basische Aluminiumhalogenid-Komplexe nach Anspruch 1, erhalten durch Reaktion mit Glykolsäure oder Milchsäure als organische Säure.
5. Basisches Aluminiumhalogenid nach Anspruch 1, erhalten durch Reaktion bei Temperaturen von 20 bis 100°C.
6. Basische Aluminiumhalogenid-Komplexe, erhalten durch Reaktion von Aluminiummetall mit einem Gemisch aus einer Halogenwasserstoffsäure und einer organischen Säure und anschließende Zugabe einer Halogenwasserstoffsäure und/oder einer organischen Säure.
7. Mischungen von basischen Aluminiumhalogenid-Komplexen nach Anspruch 1 und üblichen Antitranspirant-Wirkstoffen.

Zusammenfassung

Basische Aluminiumhalogenid-Komplexe

Die beanspruchten basischen Aluminiumhalogenid-Komplexe werden erhalten durch Reaktion von Aluminiummetall mit Halogenwasserstoffsäure und einer organischen Säure, wobei man entweder das Aluminiummetall in einem Gemisch aus Halogenwasserstoffsäure und organischer Säure auflöst oder das Aluminiummetall zuerst in der Halogenwasserstoffsäure auflöst und anschließend die organische Säure zugibt.

Die so durch Einbau von Liganden organischer Säuren modifizierten basischen Aluminiumhalogenid-Komplexe zeigen eine verbesserte Wirkung als Antitranspirant-Wirkstoffe.